

Erteilt auf Grund des Ersten Überleitungsgesetzes vom 8. Juli 1949  
(WGBL S. 175)

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



AUSGEGEBEN AM  
5. JUNI 1952

DEUTSCHES PATENTAMT

# PATENTSCHRIFT

Nr. 840 698

KLASSE 12p GRUPPE 101

C 1540 IVc / 12p

Dr. Hans Sutter, Dörflingen, Schaffhausen,  
Fritz Stocker, Feuerthalen, Zürich, und  
Hans Zutter, Schaffhausen (Schweiz)  
sind als Erfinder genannt worden

Cilag Aktiengesellschaft, Schaffhausen (Schweiz)

## Verfahren zur Herstellung neuer Derivate des Nicotinsäureamids

Patentiert im Gebiet der Bundesrepublik Deutschland vom 25. Juni 1950 an

Patentanmeldung bekanntgemacht am 27. September 1951

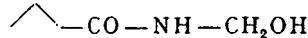
Patenterteilung bekanntgemacht am 24. April 1952

Die Priorität der Anmeldung in der Schweiz vom 12. Juli 1949 ist in Anspruch genommen

Wie wir gefunden haben, besitzt das Methylolamid der Nicotinsäure eine gute Heilwirkung bei Infektionen der Gallenwege und des Darmtractus.

Es wurde dabei die Beobachtung gemacht, daß durch Quaternisierung des Ringstickstoffs des Nicotinsäuremethyloxamids eine Potenzierung der Wirkung dieser Verbindung erreicht werden kann.

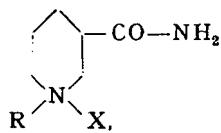
Gegenstand der Erfindung sind nun zwei günstige Verfahren zur Herstellung einer Serie neuer, therapeutisch wertvoller Verbindungen der allgemeinen Formel



in welcher R ein Alkyl-, Carboxyalkyl-, Carbalkoxyalkylrest, ein eine  $\text{H}_2\text{N---CO}$ -Gruppe tragender Alkyl-

rest, ein Sulfonsäurealkyl- oder ein Phosphonsäurealkylrest ist und X ein Halogenatom, einen Alkylsulfonat- oder Alkoxy sulfonatrest bedeutet, welche, wie bereits erwähnt, hervorragende keimtötende Eigenschaften besitzen und als Chemotherapeutica und als Zwischenprodukte Verwendung finden sollen.

Das eine Herstellungsverfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man Formaldehyd auf eine Verbindung der allgemeinen Formel



in welcher R und X die bereits definierte Bedeutung zukommt, einwirken läßt. Man kann den Formaldehyd auch in Form seiner Polymeren, Trimeren, Acetale usw.

verwenden. Die Umsetzung der beiden Ausgangsstoffe wird zweckmäßig in einem Lösungsmittel vorgenommen.

Das zweite Herstellungsverfahren ist dadurch ge-  
5 kennzeichnet, daß man auf Nicotinsäuremethylolamid eine Verbindung der Formel



in welcher R und X die bereits definierte Bedeutung  
10 besitzen, einwirken läßt. Die Umsetzung kann in An- oder Abwesenheit von Verdünnungsmitteln durchgeführt werden. Vorteilhaft wird dabei in einem geschlossenen Gefäß gearbeitet.

Beispiel 1 ✓

15 16 g  $N_1$ -Chlor- $N_1$ -methyl-nicotinsäureamid werden in 200 ccm Äthanol aufgeschlämmt und mit 10 ccm einer neutralisierten 35%igen Formaldehydlösung versetzt. Es wird 1 Stunde auf dem Wasserbad erwärmt und dann abgekühlt gelassen.

Die in der Wärme klare Lösung scheidet in der Kälte bei Zusatz von Aceton farblose Kristalle ab, die nochmals aus Äthanolaceton umkristallisiert werden. Man erhält so das  $N_1$ -Chlor- $N_1$ -methyl-N-oxy-  
25 methyl-nicotinsäureamid in feinen Kristallbüschelchen vom Schmelzpunkt 160 bis 161°.

Die Auswaage beträgt 14 g und entspricht einer Ausbeute von 69% der Theorie. Die Verbindung ist in Wasser und Alkohol ziemlich gut, in Äther, Aceton  
30 und Dioxan wenig löslich.

Beispiel 2 ✓

43.7 g Nicotinsäuremethylolamid werden in 500 ccm Dioxan aufgeschlämmt und im Autoklav mit 60 g  
35 Methylchlorid bei 100 bis 120° 25 Stunden geschüttelt.

Nach dem Abkühlen wird die aus der Lösung auskristallisierte Masse abgesaugt und mit Dioxan und Äther gewaschen. Nach dem Umfällen aus Alkohol-aceton erhält man 45.1 g des bei 160 bis 161° schmelzenden  $N_1$ -Chlor- $N_1$ -methyl-N-oxy-methyl-nicotinsäureamids, was einer Ausbeute von 78% der Theorie entspricht. Die neue Verbindung ist in Wasser und Alkohol ziemlich gut, in Äther, Aceton und Dioxan wenig löslich.

45 Beispiel 3 ✓

17.2 g  $N_1$ -Chlor- $N_1$ -äthyl-nicotinsäureamid werden in 180 ccm Äthanol fein verteilt und mit 11 ccm einer neutralisierten 33%igen Formaldehydlösung versetzt.

50 Es wird 1 Stunde auf dem Wasserbad bei 40° gehalten und dann abgekühlt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden aus Äthanolwasser umkristallisiert. Man erhält so das bei 165 bis 166° schmelzende  $N_1$ -Chlor- $N_1$ -äthyl-N-oxy-methyl-nicotinsäureamid in einer Menge von 14.3 g als farblose Kristalle. Die Auswaage entspricht einer Ausbeute von 74% der Theorie. Die neue Verbindung löst sich gut in Methanol und Äthanol, weniger gut ist sie in Aceton und Dioxan löslich.

60 Beispiel 4

15.2 g Nicotinsäuremethylolamid werden in 200 ccm Äthanol gelöst und mit 25 g Äthylchlorid im Autoklav bei 100 bis 110° 16 Stunden geschüttelt.

Nach dem Abkühlen wird vorsichtig mit Wasser bis zur Trübung versetzt, auf 60° erwärmt und mit 65 Kohle behandelt. Aus dem Filtrat scheiden sich beim Abkühlen feine Kristallnadeln aus. Durch Aufarbeiten der Mutterlauge erhält man weitere Mengen des bei 165 bis 166° schmelzenden  $N_1$ -Chlor- $N_1$ -äthyl-N-oxy-  
70 methyl-nicotinsäureamids. Man erhält so aus erster und zweiter Kristallisation 16.7 g der neuen Verbindung, was einer Ausbeute von 87% der Theorie entspricht.

Die neue Verbindung löst sich gut in Methanol und Äthanol, weniger gut ist sie in Aceton und Dioxan  
75 löslich.

Beispiel 5 ✓

Eine Suspension von 35 g  $N_1$ -Brom- $N_1$ -cetyl-nicotinsäureamid in 200 ccm Äthanol wird mit 11.2 ccm einer neutralisierten 40%igen Formaldehydlösung versetzt. Das Gemisch wird auf 30° erwärmt, wobei in kurzer Zeit Lösung auftritt. Nach halbstündigem Stehenlassen bei 30° läßt man die Lösung erkalten, wobei 25 g  $N_1$ -Brom- $N_1$ -cetyl-N-oxy-methyl-nicotinsäureamid auskristallisiert. Durch Umkristallisieren aus Alkohol läßt sich das Amid leicht reinigen. Es schmilzt bei 219 bis 220° unter Zersetzung und ist in heißem Wasser und den üblichen organischen Lösungsmitteln in der Wärme gut löslich.

Beispiel 6 ✓

50 g Nicotinsäuremethylolamid werden mit 600 ccm Dioxan und 120 g n-Cetylboromid im Autoklav 31 Stunden auf 100 bis 110° erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Lösungsmittel abgegossen und der teilweise kristalline Rückstand aus Äthanolessigester umgefällt. Man erhält 122 g  $N_1$ -Brom- $N_1$ -cetyl-N-oxy-methyl-nicotinsäureamid, was einer Ausbeute von 78,9% der Theorie entspricht. Die neue Verbindung schmilzt bei 219 bis 220° und löst sich in den üblichen organischen Lösungsmitteln in der Wärme gut. Sie läßt sich durch Umkristallisieren aus Äthanol gut reinigen.

Beispiel 7 ✓

50 g  $N_1$ -Methansulfonat- $N_1$ -octyl-nicotinsäureamid vom Schmelzpunkt 129 bis 130° werden mit 12 ccm einer neutralisierten 39%igen Formaldehydlösung in 500 ccm Äthanol gelöst und 1 Stunde auf 60° erwärmt. 110 Danach wird die Lösung im Vakuum bei 30° zur Trockne verdampft. Der leicht gelb gefärbte kristalline Rückstand wird in absolutem Äthanol gelöst, die Lösung mit Kohle behandelt und das Filtrat mit Äther gefällt. Man erhält das  $N_1$ -Methansulfonat-  
115  $N_1$ -octyl-N-oxy-methyl-nicotinsäureamid in feinen weißen Kristallen, die bei 98° schmelzen. Die Auswaage beträgt 32.5 g und entspricht einer Ausbeute von 59% der Theorie. Die neue Verbindung löst sich gut in Wasser, Äthanol und Chloroform; in Äther, 120 Petroläther und Benzol ist sie unlöslich.

Beispiel 8 ✓

15 g Nicotinsäuremethylolamid werden in eine Lösung von 30 g Methansulfonsäureoctylester in 125 150 ccm Dioxan eingetragen und im Autoklav

22 Stunden auf 100 bis 110° erwärmt. Alsdann wird die Lösung im Vakuum bei 30° bis zur dicklichen Konsistenz verdampft und dann einige Male mit Petroläther ausgezogen, um den Überschuß an

5 Methansulfonsäureoctylester zu entfernen. Der Rückstand zerfällt zu einer pulvigen Masse, die leicht aus absolutem Äthanol mit Äther umgefällt werden kann. Man erhält so 22 g des N<sub>1</sub>-Methansulfonat-N<sub>1</sub>-octyl-N-oxymethyl-nicotinsäureamids als farblose Kristalle, die bei 98° schmelzen. Die Ausbeute entspricht einer Ausbeute von 61% der Theorie. Die neue Verbindung löst sich gut in Wasser, Äthanol und Chloroform; in Äther, Petroläther und Benzol ist sie dagegen unlöslich.

### Beispiel 9 ✓

38 g Nicotinsäuremethylolamid werden mit 23,6 g Chloressigsäure innig vermischt und vorsichtig bis auf 100° erhitzt. Die Mischung schmilzt innerhalb 30 Minuten zu einer klaren Masse. Nun wird abgekühlt und die Schmelze nach dem Pulverisieren in Äthanol gelöst und mit Aceton gefällt. Man erhält 41 g des bei 120° unter Zersetzung schmelzenden  $N_1$ -Chlor- $N_1$ -carboxymethyl-N-oxymethyl-nicotinsäureamids. Die neue Verbindung löst sich gut in Wasser und Methanol; in Aceton, Äther und Essigester ist sie wenig löslich.

### Beispiel 10:

22 g  $N_1$  - Chlor -  $N_1$  - (acetamid) - nicotinsäureamid  
 30 werden mit 10 ccm einer 40%igen neutralisierten Formaldehydlösung in 200 ccm Äthanol 1 Stunde auf 40° erwärmt. Nach dem Abkühlen wird bis zum Beginn der Kristallisation tropfenweise mit Aceton versetzt und dann in Eis gestellt. Nach einiger Zeit  
 35 sind 19,8 g des bei 125° unter Zersetzung schmelzenden  $N_1$  - Chlor -  $N_1$  - (acetamid) - N - oxymethyl - nicotinsäureamids auskristallisiert. Die Auswage entspricht einer Ausbeute von 80% der Theorie. Die neue Verbindung löst sich mäßig in Wasser, leicht in Äthanol und Methanol; in Aceton ist sie nur sehr wenig löslich.

### Beispiel II

38 g Nicotinsäuremethyloxamid werden mit 24 g Chloracetamid gut gemischt und vorsichtig auf 105° erhitzt. Die Masse schmilzt unter Selbsterwärmung zusammen. Nach ungefähr 30 Minuten ist die Schmelze homogen geworden. Es wird nun abgekühlt, pulverisiert und aus Äthanolaceton umgefällt. Man erhält so 52 g des bei 126° unter Zersetzung schmelzenden  $N_1$  - Chlor -  $N_1$  - (acetamid) - N - oxymethyl - nicotin-

säureamids. Die Auswaage entspricht einer Ausbeute von 84% der Theorie. Die neue Verbindung löst sich mäßig in Wasser, leicht in Äthanol und Methanol; in Aceton ist sie nur sehr wenig löslich.

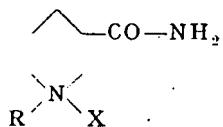
### Beispiel 12 ✓

50 g Nicotinsäuremethylolamid werden mit 98,4 g n-Laurylbromid und 600 ccm Dioxan 30 Stunden im Schüttelautoklav auf 100 bis 110° erwärmt. Nach dem Erkalten wird das kristalline Produkt abgesaugt, mit wenig Dioxan nachgewaschen und dann aus Äthanol-essigester umgesetzt. 60

Man erhält 91 g N<sub>1</sub>-Brom-N<sub>1</sub>-dodecyl-N-oxymethyl-nicotinsäureamid, was einer Ausbeute von 68,5% der Theorie entspricht. Die neue Verbindung schmilzt 65 bei 140 bis 145° und ist leicht löslich in Äthanol, heißem Wasser und heißem Dioxan, unlöslich in Essigester, Äther und Aceton.

### PATENTANSPRUCH:

Verfahren zur Herstellung von neuen Derivaten des Nicotinsäureamids, dadurch gekennzeichnet, daß man Formaldehyd oder ein Formaldehyd abgebendes Mittel, wie Trioxymethylen, Polyoxy-methylen, auf eine Verbindung der allgemeinen Formel



einwirken läßt, in welcher R ein Alkyl-, Carboxy- 85  
 alkyl-, Carbalkoxyalkylrest, ein eine  $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{CO}$ -  
 Gruppe tragender Alkylrest, ein Sulfonsäurealkyl-  
 oder ein Phosphonsäurealkylrest ist und X ein  
 Halogenatom, einen Alkylsulfonat- oder Alkoxy- 90  
 sulfonatrest bedeutet, oder daß man auf Nicotin-  
 säuremethylolamid eine Verbindung der allge-  
 meinen Formel



einwirken läßt, in welcher R ein Alkyl-, Carboxy- 95  
alkyl-, Carbalkoxyalkylrest, ein eine  $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{CO}$ -  
Gruppe tragender Alkylrest, ein Sulfonsäurealkyl-  
oder ein Phosphonsäurealkylrest ist und X ein  
Halogenatom, einen Alkylsulfonat- oder Alkoxy-  
sulfonatrest bedeutet. 100